WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM Internationales Büro



INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 6:

C07.I 53/00

 $\mathbf{A1}$

(11) Internationale Veröffentlichungsnummer:

WO 98/06738

(43) Internationales

Veröffentlichungsdatum:

19. Februar 1998 (19.02.98)

(21) Internationales Aktenzeichen:

PCT/EP97/04342

- (22) Internationales Anmeldedatum: 11. August 1997 (11.08.97)
- (30) Prioritätsdaten:

196 33 685.6

12. August 1996 (12.08.96)

DE

- (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): SCHER-ING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Patente, Müllerstrasse 178, Postfach 65 03 11, D-13342 Berlin (DE).
- (72) Erfinder; und
- (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): MOHR, Jörg-Thorsten [DE/DE]; Zwinglistrasse 4, D-10555 Berlin (DE). NICK-ISCH, Klaus [DE/DE]; Zescher Strasse 14, D-12307 Berlin
- (74) Gemeinsamer Vertreter: **SCHERING** AKTIENGE-SELLSCHAFT; Patente, Müllerstrasse 178, Postfach 65 03 11, D-13342 Berlin (DE).

(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CZ, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, ARIPO Patent (GH, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht

Mit internationalem Recherchenbericht.

- (54) Title: PROCESS FOR PRODUCING DROSPIRENONE (6β,7β;15β,16β-DIMETHYLENE-3-OXO-17α-PREGN-4-EN-21,17-AS WELL AS 7α -(3-HYDROXY-1-PROPYL)-68,78;158,168-DIMETHYLENE-58-CARBOLACTONE, DRSP), ANDROSTANE-3β,5,17β-TRIOL (ZK 92836) AND 6β,7β;15β,16β-DIMETHYLENE-5β HYDROXY-5-OXO-17α-ANDROSTANE-21, 17-CARBOLACTONE
- (54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON DROSPIRENON $(6\beta,7\beta; 15\beta,16\beta$ -DIMETHYLENE-3-OXO-17 α -SOWIE 7α -(3-HYDROXY-1-PROPYL)- 6β , 7β ; 15β , 16β -PREGN-4-ENE-21,17-CARBOLACTONE, DRSP) DIMETHYLENE-5 β -ANDROSTANE-3 β ,5,17 $\overline{\beta$ -TRIOL (ZK 92836) UND 6 β ,7 β ;15 β ,16 β -DIMETHYLENE

(57) Abstract

process The invention pertains to a producing drospirenone $(6\beta,7\beta;$ 15β , 16β -dimethylene-3-oxo- 17α -pregn-4-en-21,17-carbolactone, DRSP) and 7α -(3-hydroxy-1-propyl- 6β , $7\overline{\beta}$; $15\overline{\beta}$, 16β dimethylene- 5β -androstane- 3β ,5,17 β -triol and 6β , 7β ; 15β , 16β -dimethylene- $\overline{5\beta}$ hydroxy-3-oxo-17 α -androstane-21,17-carbolactone (ZK 90965) used as intermediates in the process.

(57) Zusammenfassung

Verfahren zur Herstellung von Drospirenon $(6\beta,7\beta;$ 15β , 16β -dimethylene-3-oxo- 17α pregn-4-ene-21,17-carbolactone, DRSP) 7α -(3-Hydroxy-1-propyl)- 6β , 7β ; 15β , 16β -

(1)DRSP

dimethylene- 5β -androstane- 3β , 5, 17β -triol (ZK 92836) und 6β , 7β ; 15β , 16β -Dimethylene- 5β -hydroxy-3-oxo- 17α -androstane-21, 17carbolactone (ZK 90965) als Zwischenprodukte des Verfahrens.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
ΑT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland		Republik Mazedonien	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von
CA	Kanada	ΙT	Italien	MX	Mexiko		Amerika
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik	NZ	Neusceland	ZW	Zimbabwe
CM	Kamerun		Korea	PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	ΚZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

WO 98/06738 PCT/EP97/04342

Verfahren zur Herstellung von Drospirenon (6 β ,7 β ; 15 β ,16 β -Dimethylene-3-oxo-17 α -pregn-4-ene-21,17-carbolactone, <u>DRSP</u>) sowie

 7α -(3-Hydroxy-1-propyl)-6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimethylene-5 β -androstane-3 β ,5,17 β -triol (ZK 92836) und 6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimethylene-5 β -hydroxy-3-oxo-17 α -androstane-21,17-carbolactone (90965)

als Zwischenprodukte des Verfahrens.

Die Erfindung betrifft Verfahren zur Herstellung von Drospirenon (6 β ,7 β ; 15 β ,16 β -Dimethylene-3-oxo-17 α -pregn-4-ene-21,17-carbolactone, <u>DRSP</u>), sowie 7 α -(3-Hydroxy-1-propyl)-6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimethylene-5 β -androstane-3 β ,5,17 β -triol (<u>ZK 92836</u>) und 6 β ,7 β ;15 β ,16 β -Dimethylene-5 β -hydroxy-3-oxo-17 α -androstane-21,17-carbolactone (<u>ZK 90965</u>) als Zwischenprodukte des Verfahrens.

20

5

10

15

Drospirenon (6 β ,7 β ; 15 β ,16 β -dimethylene-3-oxo-17 α -pregn-4-ene-21,17-carbolactone, <u>DRSP</u>, INN) ist als steroidaler Wirkstoff seit längerem bekannt (DE 26 52 761 C2 und DE 30 22 337 A1) und die Herstellung der letzten 4 Schritte erfolgt im Eintopfverfahren; bei dem nach der Hydrierung von

25 Dimethylenpropinol

ZK 34506 keine der durchlaufenen Zwischenstufen <u>Dimethylenpropanol</u> und <u>5-β-OH-DRSP</u> isoliert werden (siehe nachfolgendes Schema).

Das Dimethylenpropinol ZK 34506 wird in Tetrahydrofuran mit Wasserstoff an Palladium-Kohle zum Dimethylenpropanol ZK 92836 hydriert. Die so erhaltene Hydrierlösung, die das Propanol ZK 92836 als Hauptprodukt und schwankende Anteile an Lactol enthält, wird ohne Isolierung und Zwischenaufarbeitung zum Drospiroenon ZK 30595 (DRSP) umgesetzt.

5

10

15

Hierzu wird zuerst ein Lösungsmittelwechsel von Tetrahydrofuran zu Dimethylformamid vollzogen und anschließend das Propanol bei 40° C mit einem Überschuß von 3,7 Equivalenten Pyridiniumdichromat (PDC) zu einem Gemisch von <u>DRSP</u> und <u>5-β-OH-DRSP</u> oxidiert. Die 5-β-OH-Funktion im Oxidationsprodukt ist labil gegenüber Säuren, Lewissäuren und basischen Bedingungen bei erhöhten Temperaturen, da in allen Fällen mit der Ausbildung des Δ-4,5-ungesättigten Ketons im Drospirenon ein thermodynamisch stabileres Produkt erhalten wird. Die Eliminierung der β-OH-Funktion im <u>5-β-OH-DRSP</u>

verläuft zum thermodynamisch stabileren Drospirenon und konnte nicht unterdrückt werden konnte.

Die Mischung enthält in der Regel wechselnde Anteile der beiden Komponenten, wobei das <u>5-β-OH-DRSP</u> im allgemeinen als Hauptkomponente im Verhältnis von

2-3:1 vorliegt. In der letzten Stufe der Eintopfsequenz wird das Zweikomponenten-Gemisch durch Zugabe von halbkonzentrierter Salzsäure in das DRSP, roh überführt.

10 In der nachstehenden Tabelle sind die letzten vier Betriebsansätze zusammengefaßt.

15

Ansatz	Ausbeute, roh (%)	Reinheit (100%-Methode)	
537201	57,2	98,9	
202	63,7	99,09	
203	46,5	99,18	
204	58,3	98,81	
Gesamt	mittlere Ausheute: 56,4	mittlere Reinheit: 98,9	

Im Mittel aller Betriebsansätze wird ausgehend vom Dimethylenpropinol eine theoretische Ausbeute von 56% <u>DRSP</u>, roh in einer HPLC-Reinheit von 98,9% erzielt.

Aufgabe der Erfindung ist die Bereitstellung eines neuen
Herstellungsverfahrens für Drospirenon, welches selektiver und einfacher in der
Durchführung ist, als jenes aus dem Stand der Technik und außerdem
ökologischer ist; (Einsparung einer Chromtrioxid-Oxidation).

Gelöst wird diese Aufgabe gemäß der Lehre der Ansprüche.

Die Erfindung beinhaltet ein Verfahren zur Herstellung von Drospirenon (6 β ,7 β ; 15 β ,16 β -dimethylene-3-oxo-17 α -pregn-4-ene-21,17-carbolactone, DRSP)

5

durch katalytische Hydrierung von 17α -(3-hydroxy-1-propynyl)-6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimethylene-5 β -androstane-3 β ,5,17 β -triol (<u>ZK 34506</u>)

10

in das 7α -(3-hydroxy-1-propyl)-6 β , 7β ; 15 β ,16 β -dimethylene-5 β -androstane-3 β ,5,17 β -triol (ZK 92836)

anschließende Oxidation mittels käuflicher Rutheniumsalze wie RuCl₃, RuO₂, KRuO₄, K₂RuO₄, vorzugsweise jedoch in Gegenwart katalytischer Mengen von RuCl₃ (1mol%), und herkömmlichen, einfachen Oxidationsmitteln wie tButylhydroperoxyd, N-Methyl-morpholin-N-oxid, M₂S₂O₈ (M=Na, K), MXOy (M=Li, Na, K; X=B, Cl, Br, I; y=1-4), vorzugsweise jedoch 1-3 Equivalenten NaBrO₃, in Lösungsmitteln wie Acetonitril, Chloroform, Methylenchlorid, Tetrachlorkohlenstoff, Wasser, Tetrahydrofuran, tert-Butanol, Ethylacetat oder Kombinationen hiervon, vorzugsweise jedoch in einem Acetonitril-Wasser-Gemisch in der Zusammensetzung Acetonitril: Wasser = 1:1, in das 6β,7β;15β,16β-dimethylene-5β-hydroxy-3-oxo-17α-androstane-21,17-carbolactone (ZK 90965)

und anschließende Wasserabspaltung.

WO 98/06738 PCT/EP97/04342 -7-

Die Erfindung beinhaltet als eine Schlüsselreaktion die Ruthenium katalysierte Oxidation von Dimethylenpropanol <u>ZK 92836</u> zum <u>5-β-OH-DRSP ZK 90965</u> und die anschließende Wassereliminierung zum Drospirenon <u>ZK 30595</u> in einem zweistufigen Verfahren.

5

10

15

20

Analog zum bekannten Verfahren aus dem Stand der Technik wird im erfindungsgemäßen Verfahren Dimethylenpropinol ZK 34506 in Tetrahydrofuran mit Wasserstoff an Palladium-Kohle hydriert. Die Hydrierlösung wird anschließend einem Lösungsmittelwechsel von

Tetrahydrofuran auf Acetonitril unterworfen. Die Acetonitril-Lösung wird mit einer katalytischen Menge Rutheniumtrichlorid (1mol%) und 3 Equivalenten Natriumbromat bei 40°-60° C gezielt zum <u>5-β-OH-DRSP</u> oxidiert. Trotz der großen Labilität des <u>5-β-OH-DRSP</u> gegenüber Säuren, Lewissäuren wie beispielsweise der Chromverbindungen im alten Betriebsverfahren, starken

Basen oder hohen Temperaturen, die in allen Fällen auf die hohe Triebkraft zur Bildung des thermodynamisch stabileren Δ-4,5-ungesättigten Ketons zurückzuführen ist, gelingt unter den gewählten Reaktionsbedingungen die selektive Synthese des

5-β-OH-DRSP, ohne das eine Drospiroenonbildung zu beobachten ist. Das 5-β-OH-DRSP kann durch eine (betrieblich) einfach durchzuführende Wasserfällung aus der Reaktionslösung isoliert werden.

Die Ausbeuten liegen im Bereich von 68% bis 75% über die beiden Stufen Hydrieren und anschließende Oxidation.

25

Aus eigenen Versuchen ist bekannt, daß das Drospiroenon bei Säureeinwirkung nach zwei Reaktionswegen zersetzt werden kann. Einmal wird das Drospiroenon unter sauren Bedingungen leicht in das epimere Isolacton ZK 35096 überführt.

5

ZK 35096

Das zweite Nebenprodukt entsteht durch einen HCl-Angriff auf die 6,7-Methylengruppe, der zu dem Ringöffnungsprodukt ZK 95673 führt.

10

ZK 95673

15 Beide Nebenprodukte werden unter den Reaktionsbedingungen des neuen Verfahrens soweit zurückgedrängt, daß sie nur noch in einer Größenordnung von <0,2% zu beobachten sind.

Bei der Eliminierung wird eine Ausbeute von 96% d.Th. erzielt. Die

Gesamtausbeute des neuen Verfahrens liegt damit im Bereich von 65% bis

72% d. Theorie.

WO 98/06738 PCT/EP97/04342

Ein weiterer sehr wesentlicher Vorteil des erfindungsgemäßen Verfahrens gegenüber dem Stand der Technik liegt im Bereich der Ökologie. Es ist gelungen, die bisher verwendeten toxischen Chromverbindungen, die in Form der Pyridiniumdichromat -Salze bislang zur Oxidation verwendet wurden und hinterher in Form ihrer Lösungen entsorgt werden müssen, durch katalytische Mengen eines Metalls zu ersetzen. Zudem ist es möglich, daß eingesetzte Acetonitril-Wasser-Gemisch durch azeotrope Destillation zu recyclen, so daß auch keine Gefahr für die Umwelt zu erwarten ist.

10

15

5

Weiter beinhaltet die Erfindung die Zwischenprodukte, 7α -(3-Hydroxy-1-propyl)- 6β , 7β ; 15β , 16β -dimethylene- 5β -androstane- 3β ,5, 17β -triol (ZK 92836) und 6β , 7β ; 15β , 16β -Dimethylene- 5β -hydroxy-3-oxo- 17α -androstane-21,17-carbolactone (90965).

Beispiele:

 6β ,7 β ;15 β ,16 β -dimethylene-5 β -hydroxy-3-oxo-17 α -androstane-21,17-carbolactone

50 g 17α-(3-Hydroxy-1-propynyl)-6 β ,7 β ; 15 β ,16 β -dimethylene-5 β -androstane-3 β ,5,17 β -triol wird in 1000 ml THF in der Gegenwart von 10 g Palladium auf Kohle (10%) und 3 ml Pyridin hydriert bis 2 Equivalente Wasserstoff aufgenommen werden. Anschließend wird der Katalysator abfiltriert und die Lösung bis zur Trockne eingeengt, wobei 52,7 g 7 α -(3-hydroxy-1-propyl)-6 β ,7 β ; 15 β ,16 β -dimethylene-5 β -androstane-3 β ,5,17 β -triol erhalten werden, die ohne Reinigung weiter umgesetzt werden.

15

20

25

10

5

50, 2 g 7α-(3-hydroxy-1-propyl)-6β,7β; 15β,16β-dimethylene-5β-androstane-3β,5,17β-triol werden in 250 ml Acetonitril suspendiert und auf 45° C erwärmt. Hierzu werden 0,52g Rutheniumtrichlorid gelöst in 10 ml Wasser und 62,46 g Natriumbromat gelöst in 250 ml Wasser getropft. Es wird 2 Stunden bei 50° C nachgerührt und die Lösung anschließend durch Zugabe von 1000 ml Wasser gequencht. Es werden 200 ml Ethylacetat zugesetzt, die Phasen getrennt und anschließend die wäßrige Phase mit 600 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und anschließend bis zur Trockne eingeengt. Hierbei werden 43,44 g 6β,7β;15β,16β-Dimethylene-5β-hydroxy-3-oxo-17α-androstane-21,17-carbolactone als Rohprodukt erhalten. Durch Umkristallisieren aus Aceton-Isoether erhält man 35,7g 6β,7β;15β,16β-Dimethylene-5β-hydroxy-3-oxo-17α-androstane-21,17-

carbolactone mit einem Schmelzpunkt von 216°-218°C. Der Drehwert liegt bei - 65,6°

(Natriumlinie, c=1,02 in CHCl3).

5

10

15

6 β ,7 β ; 15 β ,16 β -Dimethylene-3-oxo-17 α -pregn-4-ene-21,17-carbolactone

28 g 6β , 7β ; 15β , 16β -dimethylene- 5β -hydroxy-3-oxo- 17α -androstane-21,17-carbo-lactone werden in 280 ml THF suspendiert und anschließend mit 10 mol%,

1,5g p-Toluolsulfonsäure versetzt. Nach 30 Minuten werden 125 ml ges. NaCl-Lösung und 8,2 ml 1n NaOH-Lösung zugegeben. Nach Phasentrennung wird die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und bis zur Trockne eingengt, wobei 25,67g 6β,7β; 15β,16β-dimethylene-3-oxo-17α-pregn-4-ene-21,17-carbolactone als Rohprodukt erhalten, dessen Reinheit nach HPLC-Bestimmung bei 93% liegt.

Die weitere Aufreinigung kann durch Chromatographie erfolgen.

20 Der Schmelzpunkt der chromatographierten Substanz liegt bei 197,5° -200° C.

Patentansprüche

1.) Verfahren zur Herstellung von Drospirenon

(6 β ,7 β ; 15 β ,16 β -dimethylene-3-oxo-17 α -pregn-4-ene-21,17-carbolactone,

5 DRSP)

durch katalytische Hydrierung von 17α -(3-hydroxy-1-propynyl)-6 β ,7 β ;15 β ,16 β dimethylene-5 β -androstane-3 β ,5,17 β -triol (ZK 34506)

in das 7α -(3-hydroxy-1-propyl)-6 β , 7β ; 15 β ,16 β -dimethylene-5 β -androstane-3 β ,5,17 β -triol (ZK 92836),

5

Oxidation in Gegenwart eines Rutheniumsalzes in das 6β , 7β ; 15β , 16β -dimethylene-

5β-hydroxy-3-oxo-17 α -androstane-21,17-carbolactone (ZK 90965)

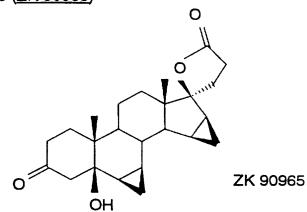
10

und anschließende Wasserabspaltung.

2.) 7α -(3-hydroxy-1-propyl)-6 β , 7β ;15 β ,16 β -dimethylene-5 β -androstane-3 β ,5,17 β -triol (ZK 92836)

5

3.) 6β , 7β ; 15β , 16β -Dimethylene- 5β -hydroxy-3-oxo- 17α -androstane-21,17-carbolactone (ZK 90965)



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inte onal Application No PCT/EP 97/04342

A. CLASSI IPC 6	HFICATION OF SUBJECT MATTER C07J53/00		
According t	to International Patent Classification(IPC) or to both national classific	eation and IPC	
	S SEARCHED	allon and o	
	locumentation searched (classification system followed by classification CO7J	ion symbols)	
Documenta	ation searched other than minimum documentation to the extent that s	such documents are included in the fields se	parched
-			(M.C.)
Electronic o	data base consulted during the international search (name of data ba	ase and, where practical, search terms used	1)
C. DOCUM	BENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category "	Citation of document, with indication, where appropriate, of the rele	levant passages	Relevant to claim No.
Х	D. BITTLER ET AL: "Synthesis of Spirorenone - A Novel Highly Act		2
	Aldosterone Antagonist" ANGEWANDTE CHEMIE. INTERNATIONAL vol. 21, no. 9, 1982, WEINHEIM	EDITION., DE,	
Υ	pages 696-697, XP002047531 see page 696, column 2; figure 1		1-3
Y	EP 0 075 189 A (SCHERING A.G.) 30 1983 see examples G,H	0 March	1-3
Υ	EP 0 051 143 A (SCHERING A.G.) 12 see page 10; examples G,H	2 May 1982	1-3
Y	WO 90 14344 A (GAF CHEMICALS CORE	P) 29	1-3
	see the whole document		
<u> </u>	ther documents are listed in the continuation of box C.	Patent family members are listed	in annex.
"A" docume	ategories of cited documents : ent defining the general state of the art which is not dered to be of particular relevance	"T" later document published after the inte- or priority date and not in conflict with cited to understand the principle or the	the application but
"E" earlier o	document but published on or after the international	"X" document of particular relevance, the cannot be considered novel or cannot involve an invention step when the do	t be considered to
which citation	ent which may infow doubts on phority claim(s) or is cited to establish the publication date of another in or other special reason (as specified) ient referring to an oral disclosure, use, exhibition or	"Y" document of particular relevance; the c cannot be considered to involve an document is combined with one or ma	claimed invention eventive step when the
other i	means ent published prior to the international filing date but than the priority date claimed	ments, such combined with one or ments, such combination being obvior in the art. "8" document member of the same patent	us to a person skilled
	actual completion of theinternational search	Date of mailing of the international sea	
1	9 November 1997	04/12/1997	
Name and n	mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NI - 2280 HV Bilswilk	Authorized officer	
NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016 Watchorn, P			

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

Inte onal Application No
PCT/EP 97/04342

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0075189 A	30-03-83	AU 555388 B	25-09-86
		AU 8845882 A	31-03-83
		CA 1203796 A	29-04-86
		DK 411882 A	22-03-83
		JP 1689312 C	11-08-92
		JP 3057917 B	03-09-91
		JP 58065299 A	18-04-83
		US 4435327 A	06-03-84
EP 0051143 A	12-05-82	DE 3042136 A	09-06-82
		AT 8274 T	15-07-84
		DK 484781 A.B.	04-05-82
		JP 1021759 B	24-04-89
		JP 1535183 C	21-12-89
		JP 57122798 A	30-07-82
		US 4416985 A	22-11-83
		US 4614616 A	30-09-86
WO 9014344 A	29-11-90	US 5106995 A	21-04-92
		CA 2014351 A	05-11-90
		EP 0471020 A	19-02-92
		JP 4505321 T	17-09-92

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Inte onales Aktenzeichen PCT/EP 97/04342

A. KLASSI IPK 6	IFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES C07J53/00		
- · · · -	50, 6 22, 32		
Nach der in	nternationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Kla	ssifikation und derIPK	
B. RECHE	RCHIERTE GEBIETE		
Recherchie IPK 6	rter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbol ${\tt C07J}$	ole)	
Recherchie	rte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, so	weit diese unter die recherchierten Gebiete	fallen
Während de	er internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (N	vame der Datenbank und evtl. verwendete	Suchbegriffe)
C. ALS WE	ESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angab	e der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	D. BITTLER ET AL: "Synthesis of Spirorenone - A Novel Highly Act; Aldosterone Antagonist" ANGEWANDTE CHEMIE. INTERNATIONAL Bd. 21, Nr. 9, 1982, WEINHEIM [Seiten 696-697, XP002047531		2
Υ	siehe Seite 696, Spalte 2; Abbild	dung 1	1-3
Y	EP 0 075 189 A (SCHERING A.G.) 30 1983 siehe Beispiele G,H	O.März	1-3
Y	EP 0 051 143 A (SCHERING A.G.) 12 siehe Seite 10; Beispiele G,H	2.Mai 1982	1-3
Y	WO 90 14344 A (GAF CHEMICALS CORF 29.November 1990 siehe das ganze Dokument 	?)	1-3
	tere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu nehmen	X Siehe Anhang Patentfamille	<u> </u>
"A" Veröffe aber r "E" älteres Anme "L" Veröffe scheir ander soll oc ausge "O" Veröffe eine E "P" Veröffe dem b	nntichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht Intlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach Beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlichtworden ist	"T" Spätere Veröffentlichung, die nach den oder dem Prioritätsdatum veröffentlich Anmeldung nicht kollidiert, sondern nu Erfindung zugrundellegenden Prinzipe Theorie angegeben ist "X" Veröffentlichung von besonderer Bedekann allein aufgrund dieser Veröffentliefinderischer Tätigkeit beruhend betre "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedekann nicht als auf erfinderischer Tätigk werden, wenn die Veröffentlichung mit Veröffentlichungen dieser Kategorie in diese Verbindung für einen Fachmann "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselber	t worden ist und mit der r zum Verständnis des der oder der ihr zugrundellegenden utung; die beanspruchte Erfindung chung nicht als neu oder auf achtet werden utung; die beanspruchte Erfindung eit berühend betrachtet einer oder meheren anderen Verbindung gebracht wird und nahellegend ist
	9.November 1997	Absendedatum des Internationalen Re 04/12/1997	cherchenberichts
Name und f	Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31–70) 340–2040, Tx. 31 651 epo ni,	Bevollmächtigter Bediensteter	
	Fax: (+31-70) 340-3016	Watchorn, P	

1

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Inte inales Aktenzeichen
PCT/EP 97/04342

lm Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0075189 A	30-03-83	AU 555388 B AU 8845882 A CA 1203796 A DK 411882 A JP 1689312 C JP 3057917 B JP 58065299 A US 4435327 A	25-09-86 31-03-83 29-04-86 22-03-83 11-08-92 03-09-91 18-04-83 06-03-84
EP 0051143 A	12-05-82	DE 3042136 A AT 8274 T DK 484781 A,B, JP 1021759 B JP 1535183 C JP 57122798 A US 4416985 A US 4614616 A	09-06-82 15-07-84 04-05-82 24-04-89 21-12-89 30-07-82 22-11-83 30-09-86
WO 9014344 A	29-11-90	US 5106995 A CA 2014351 A EP 0471020 A JP 4505321 T	21-04-92 05-11-90 19-02-92 17-09-92